INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°72

BUSCA REALIZADA EM 15 DE JULHO DE 2020

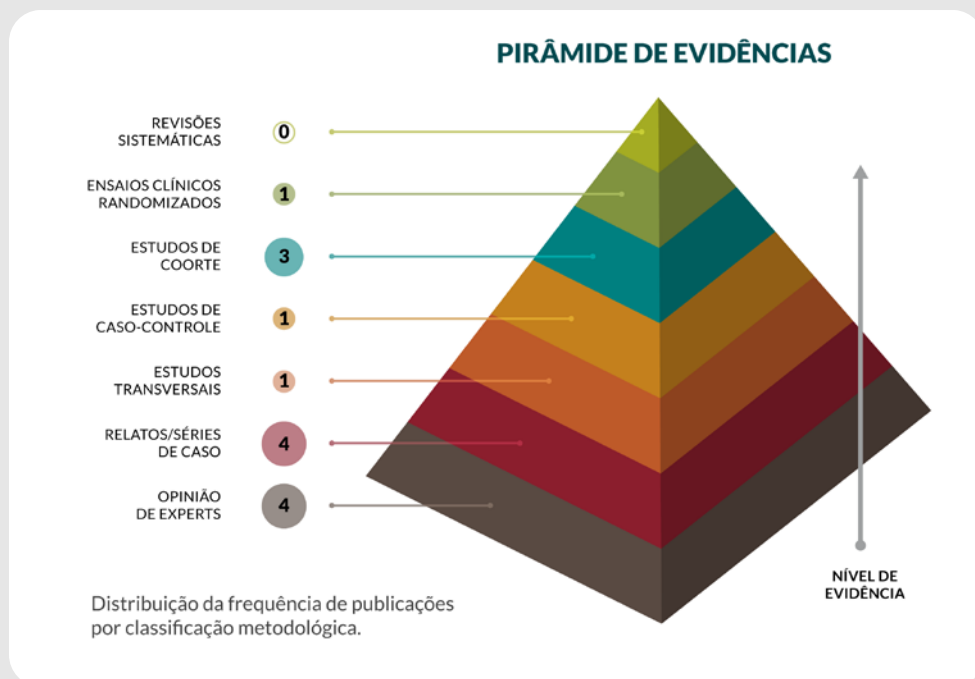
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 6 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA MRNA-1273 (MODERNA)

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *REINO UNIDO*

Trata-se do primeiro ensaio clínico de fase I, aberto, com escalonamento de doses para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina mRNA-1273, fabricada pela Moderna. Foram incluídos 45 adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. A vacina foi administrada (0,5 mL) no músculo deltoide nos dias 1 e 29 nas doses de 25 µg, 100 µg ou 250 µg. Havia 15 participantes em cada grupo de dose. As visitas de acompanhamento foram agendadas para 7 e 14 dias após cada vacinação e nos dias 57, 119, 209 e 394. Três participantes não receberam a segunda vacinação (1 do grupo 25 µg, por urticária após a primeira dose; 2, sendo um no grupo 25 µg e um no grupo 250 µg, estavam com suspeita de COVID-19, que não foi confirmada pelo exame). Após a primeira vacinação, os eventos adversos sistêmicos foram relatados por 5 participantes (33%) no grupo de 25 µg, 10 (67%) no grupo de 100 µg e 8 (53%) no grupo de 250 µg; todos foram de gravidade leve ou moderada. Os eventos adversos sistêmicos foram mais comuns após a segunda vacinação e ocorreram em 7 de 13 participantes (54%) no grupo de 25 µg, todos os 15 no grupo de 100 µg e todos os 14 no grupo de 250 µg, com 3 dos participantes (21%) relatando um ou mais eventos graves. Os eventos adversos locais foram quase todos leves ou moderados. Nas duas doses, os eventos adversos sistêmicos e locais foram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Após a primeira vacinação, as respostas de anticorpos foram mais altas nos grupos com doses mais altas (dia 29- titulação média geométrica do anticorpo anti-S-2P [GMT], 40.227 no grupo de 25 µg, 109.209 no grupo de 100 µg e 213.526 no grupo de 250 µg). Após a segunda vacinação, os títulos aumentaram (dia 57 GMT, 299.751, 782.719 e 1.192.154, respectivamente). A soroconversão foi rápida para a ligação de anticorpos, ocorrendo dentro de duas semanas após a primeira vacinação, mas a atividade neutralizadora de pseudovírus foi baixa antes da segunda vacinação, o que suporta a necessidade de um esquema vacinal de duas doses. Das três doses avaliadas, a dose de 100 µg provocou altas respostas de neutralização e respostas de células T CD4 inclinadas para Th1, juntamente com um perfil de reatogenicidade mais favorável do que o da dose mais alta. Para os autores, os achados de segurança e imunogenicidade apoiam o avanço da vacina mRNA-1273 para ensaios clínicos em estágio posterior.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados o estudo tem risco de viés moderado a alto. 1) Geração da sequência aleatória: não foi gerada lista de alocação, visto que o estudo tem apenas um grupo que recebeu a intervenção (risco de viés alto); 2) Ocultação de alocação: por ser tratar de um estudo aberto com um único grupo, não houve ocultação de alocação (alto risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: o estudo é aberto, ou seja, não há cegamento dos participantes e profissionais (alto risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: os avaliadores não serão cegos para os desfechos (alto risco de viés); 5) Desfechos incompletos: não há relatos de perda de dados (risco de viés incerto); 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram avaliados no estudo (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: os participantes incluídos nos grupos são relativamente jovens (idade média geral = 33,9 anos). Os eventos adversos apresentados ou mesmo a soroconversão pode ser diferente em pacientes mais velhos. Porém, trata-se de um artigo com resultados preliminares de um ensaio clínico fase I, ainda em execução. Os resultados completos do estudo devem ser aguardados para maiores conclusões.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ FRANÇA E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Os autores acreditam que a terapia com anticorpos monoclonais anti-CD20 (incluindo rituximabe, obinutuzumabe, ofatumumabe e ocrelizumabe) pode comprometer a eficácia de uma futura vacina para COVID-19. Isso é preocupante, pois os pacientes que recebem terapia anti-CD20 tem maior risco de desenvolverem infecção por COVID-19 grave e, como tal, são os que mais precisam de uma vacina. Esses anticorpos são amplamente utilizados em pacientes com neoplasias hematológicas e doenças autoimunes. Os anticorpos anti-CD20 induzem a depleção rápida e prolongada de células B. A meia-vida do rituximabe é de 20,8 dias, mas a recuperação da contagem de células B geralmente começa apenas 6 a 9 meses após o término da terapia, e os níveis normais são obtidos após 9 a 12 meses. O período prolongado de depleção de células B induzida por rituximabe pode comprometer o sistema imunológico, que é o mecanismo de ação dos anticorpos anti-CD20 em doenças autoimunes mediadas por anticorpos. Os tratamentos anti-CD20 também prejudicam uma resposta imunológica secundária à vacinação. De fato, as células B são necessárias para o desenvolvimento de respostas imunes humorais a neo antígenos (como o COVID-19), e o esgotamento das células B parece reduzir essa resposta. Vários estudos mostraram uma resposta vacinal ruim em pacientes com linfoma ou distúrbios autoimunes tratados com rituximabe. As respostas dependentes e independentes das células T demonstraram estar significativamente comprometidas por pelo menos 6 meses após o tratamento. Assim, a terapia anti-CD20 pode prejudicar de maneira dramática e duradoura a resposta humoral à vacinação. Por esses motivos, a maioria das diretrizes recomenda aguardar pelo menos 6 meses após a infusão de rituximabe para realizar a vacinação. Dadas as considerações acima, e reconhecendo que isso permanece puramente teórico neste momento, há um risco plausível significativo de que as terapias anti-CD20 possam anular ou diminuir a eficácia futura de uma vacina contra SARS-CoV-2. Os autores sugerem que os médicos pesem cuidadosamente a relação risco/benefício da terapia anti-CD20, especialmente em paciente que se espera que a terapia anti-CD20 melhore a sobrevida geral. Outros *insights* sobre esse risco potencial podem vir de estudos que avaliem a taxa de soroconversão em pacientes que tiveram COVID-19 após receber terapia anti-CD20.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de revisão adequada a respeito do uso de anticorpos monoclonais anti-CD20 perante uma futura vacina para COVID-19. Os autores já adiantam, que quando a vacina estiver disponível, é importante avaliar o risco/benefício para cada paciente que utiliza esses anticorpos, pois eles também necessitarão da vacina pela condição patológica que os expõem a maior risco de terem COVID-19 e suas complicações.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

AZVUDINE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado envolvendo 20 pacientes com quadros leves e comuns de COVID-19 aleatoriamente distribuídos em dois grupos para tratamento com azvudine ou outros antivirais. Os casos foram considerados leves quando apresentam sintomas clínicos leves sem sinais de pneumonia nas imagens diagnósticas; os casos comuns de COVID-19 são definidos como pacientes com febre e sintomas respiratórios ou outros, e com sinais de pneumonia nas imagens. Os pacientes do grupo de intervenção (n = 10) receberam azvudine 5mg/dia além do tratamento para sintomas. Os pacientes no grupo controle (n = 10) receberam tratamento antiviral padrão (interferon alfa, lopinavir/ritonavir e ribavirina; associado ou não a cloroquina e hidroxicloroquina devido a mudanças nas recomendações terapêuticas) além do tratamento para sintomas. O tratamento para sintomas consistiu em antipirético ou mistura para tosse quando os paciente apresentaram febre ou tosse. Os pacientes receberam alta após três dias sem febre, melhora clara de sintomas respiratórios, imagens mostrando absorção de inflamação pulmonar, e dois testes RT-PCR negativos consecutivos. Os sintomas mais comuns foram: febre (55%), tosse (50%) e fadiga (35%). A taxa de negativação dos testes RT-PCR após seis dias foi 100% no grupo azvudine e 40% no grupo controle (p = 0,0011). O tempo médio para confirmação da negativação (dois testes consecutivos) foi 4,1 (dp = 0,88) no grupo azvudine e 7,1 dias (dp = 2,96), mas essa diferença não foi considerada significativa. O tempo médio de hospitalização foi 7 e 13 dias, respectivamente entre intervenção e controle. Não foram observados eventos adversos no grupo azvudine, mas 3 pacientes do grupo controle apresentaram reações de grau 2, provavelmente atribuíveis à cloroquina, de acordo com os autores.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados o estudo tem risco de viés moderado a alto. 1) Geração da sequência aleatória: os autores relatam ter gerado uma tabela de números aleatórios (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: trata-se de um estudo aberto em que não houve ocultação de alocação (alto risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: o estudo é aberto, ou seja, não há cegamento dos participantes e profissionais (alto risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não há informação sobre os avaliadores dos desfechos (risco de viés incerto); 5) Desfechos incompletos: todos os participantes completaram o acompanhamento (baixo risco de viés); 6) Relato de desfecho seletivo: um dos 10 desfechos previstos no protocolo não foi apresentado; contudo, outros indicadores diagnósticos muito próximos são avaliados (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: os participantes possuíam casos leves de COVID-19, os resultados para quadros mais graves podem ser diferentes; o grupo controle não fez uso das mesmas drogas antivirais, o que pode ter interferido nos resultados; trata-se de um estudo piloto que busca apenas explorar possíveis resultados de eficácia e segurança.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

PANTOPRAZOL, ESOMEPRAZOL E OMEPRAZOL

COORTE \ ALEMANHA

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 152 pacientes diagnosticados com COVID-19, no qual 62 fizeram uso de inibidores da bomba de próton (IBP) e 90 não fizeram. A idade média dos pacientes foi de 70 ± 17 anos no grupo IBP e 61,9 ± 17 anos no grupo controle (p = 0,004). Metade dos pacientes do grupo controle eram homens (50%) e eles foram maioria no grupo IBP (66%). Comorbidades foram mais frequentes no grupo IBP (79%) do que no grupo controle (61%) (p = 0,022). Três IBP foram utilizados no estudo. Pantoprazol foi administrado em 83,9% dos pacientes, esomeprazol foi administrado em 9,7% e omeprazol foi usado em 6,5% dos pacientes. Dos 62 pacientes do grupo IBP, 30 (48,4%) apresentaram infecção secundária, enquanto no grupo controle foram 11 de 90 pacientes (20,0%) (p < 0,001). Esses dados sugerem que o tratamento com IBP é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de infecções secundárias em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Mesmo com o ajuste de outros potenciais fatores, o tratamento com IBP permaneceu sendo um importante fator preditivo de infecções secundárias. A síndrome respiratória aguda grave ocorreu em 24,7% dos pacientes com uso de IBP, enquanto no grupo controle ocorreu em 12,2% (p = 0,020). Os autores concluíram que esses achados podem não ser generalizados até que uma validação externa seja realizada, confirmando que o tratamento com IBP é um fator de risco e não apenas um achado coincidente.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não identificaram fatores de confusão e nem mencionaram se havia estratégia para lidar com eles. Os autores citam também que o fato de só avaliar pacientes hospitalizados, foi outra limitação do estudo.

ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Este estudo é composto por uma coorte de casos de COVID-19 diagnosticados com RT-PCR recrutados num hospital em Wuhan, China. Os pesquisadores separaram os 996 participantes em um grupo com hipertensão (n = 282) e outro sem esta condição (n = 714). Dentre os hipertensos, 41 tinham usado inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina e foram caracterizados num subgrupo de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além de resultados sem ajuste, foi realizado pareamento por meio de escores de propensão ajustando para idade, sexo, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, asma e arritmia, envolvendo 256 paciente com e 256 sem hipertensão. O grupo com hipertensão tinha maior média de idade e mais comorbidades (diabetes mellitus, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, arritmia, doença renal crônica e doença hepática crônica). Os autores consideraram que os pacientes com hipertensão estavam mais propensos a desenvolver formas graves da doença, pois uma proporção maior deles apresentou insuficiência cardíaca aguda, insuficiência renal aguda e choque, além de maior proporção de transferências para UTI por piora do

quadro. Em relação ao tratamento para COVID-19, a maioria recebeu antivirais, antibioticoterapia e alguns receberam imunoglobulina e glucocorticoides. A proporção de pacientes com COVID-19 considerada leve ou moderada era significativamente menor no grupo com hipertensão (24,5% contra 43,8%). O grupo hipertensão também tinha um proporção maior de mortes (23,8% *vs.* 7,3%) e menor de altas (10,6% *vs.* 23,0%). Tanto na amostra total quanto em amostra pareada, os pacientes com hipertensão apresentaram maior probabilidade de morrer nas curvas de Kaplan-Meier ($p < 0,05$). Os autores consideraram que a hipertensão pode ser um fator de risco independente para mortalidade geral em pacientes com COVID-19. Além disso, após análise estratificada de pacientes hipertensos, concluíram que aqueles que fizeram uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem ter um prognóstico melhor para COVID-19 do que os que usavam outras drogas anti-hipertensivas.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. Algumas fragilidades do estudo podem ser observadas pela sua natureza retrospectiva. Os grupos de comparação não eram semelhantes, apesar de os autores terem tentado aproximar a análise por meio de pareamento. O auto-relato referente ao histórico de condições prévios dos pacientes também pode ter enviesado a divisão dos grupos e análises consequentes. O tempo de acompanhamento pode não ter sido suficiente para observar os desfechos de interesse, além de não ser possível determinar no relato se os pacientes estavam livres do desfechos no início da observação.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (ISRAA)

CASO-CONTROLE \ COREIA DO SUL

O estudo de caso-controle teve como objetivo investigar a associação entre os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) e a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 na Coreia do Sul. Foram coletadas informações no banco de dados nacionais de saúde de 69.793 indivíduos que haviam sido testados para COVID-19. Destes, 16.281 eram hipertensos e possuíam 19 anos ou mais, os quais foram selecionados para o estudo. O grupo foi então dividido entre casos infectados ($n = 950$), e controles não infectados ($n = 1.897$). A infecção foi definida com base no resultado do exame de PCR. Os dois grupos eram similares em relação à idade, sexo, região de moradia e local de testagem. Para avaliar a gravidade da doença em relação à exposição medicamentosa, foram considerados quatro desfechos: hospitalização prolongada (< 7 dias), admissão em unidade de terapia intensiva, oxigenoterapia de alto fluxo e mortalidade. No grupo dos casos, 1.411 pacientes faziam uso de ISRAA e no grupo controle, 736. A análise de regressão múltipla revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos para nenhum dos desfechos analisados. De acordo com os autores, estes achados sugerem que as atuais recomendações clínicas para a manutenção dos tratamentos com ISRAA sejam seguidas, uma vez que não foi evidenciado aumento na gravidade da infecção nesses pacientes.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, todos os 10 critérios foram atendidos pelos autores.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

TOCILIZUMABE

TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Neste estudo observacional retrospectivo, os autores avaliaram o papel do tocilizumabe para tratamento da síndrome de liberação de citocinas (SLC), secundária à COVID-19. Para isso, pacientes com 18 anos de idade ou mais com COVID-19 confirmado em laboratório, que receberam pelo menos uma dose de tocilizumabe 162 mg por via subcutânea para o tratamento de COVID-19 e SLC, além do tratamento padrão, foram incluídos. O desfecho primário avaliado foi a incidência de SLC de grau 4 após o tratamento com tocilizumabe. A tomografia computadorizada do peito (TC) foi avaliada para investigar manifestações pulmonares. Doze pacientes foram incluídos; todos apresentavam febre, tosse e fadiga na apresentação hospitalar e todos tinham pelo menos uma comorbidade (hipertensão, seis pacientes; diabetes, cinco pacientes; doença pulmonar obstrutiva crônica, quatro pacientes). Sete pacientes receberam oxigenoterapia de cânula nasal de alto fluxo e cinco receberam ventilação mecânica não invasiva por complicações pulmonares de COVID-19. Não foi observada incidência de SLC de grau 4 dentro de uma semana após a administração de tocilizumabe em todos os pacientes ou dentro de 2 dias após a administração de tocilizumabe em 5 pacientes (42%). O padrão predominante nas TC de tórax foi opacidade em vidro fosco, broncogramas aéreos, espessamento interlobular ou septal liso ou irregular e espessamento da pleura adjacente. A TC de acompanhamento 7 a 10 dias após o tratamento com tocilizumabe mostrou melhora das manifestações pulmonares em todos os pacientes. Não foram relatados eventos adversos ou novas preocupações de segurança atribuíveis ao tocilizumabe. Os autores concluem que o tocilizumabe, administrado por via subcutânea a pacientes com COVID-19 e SLC, é um tratamento promissor para redução da atividade da doença e melhora da função pulmonar, porém que seus efeitos devem ser confirmados em um estudo controlado randomizado.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes a estudos observacionais, os fatores de confusão não foram mencionados e por isso, nenhuma estratégia pôde ser utilizada para lidar com estes.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Trata-se de um relato de caso de uma mulher, 37 anos, que apresentou-se no pronto-socorro com erupção cutânea, prurido, edema facial e febre há dois dias. O exame físico revelou uma exantema maculopapular, predominantemente na face, angioedema periorbital e exantema purpúrico, com envolvimento de tronco e membros, mas poupando palmas e solas. Linfadenopatia cervical bilateral e enantema da mucosa oral também estavam presentes. A paciente foi tratada com hidroxicloroquina 200 mg e lopinavir-ritonavir 200/50 mg/12 horas e azitromicina 250 mg/dia por 5 dias, nas 2–3 semanas anteriores, devido a pneumonia bilateral por COVID-19 (não confirmada). Exames laboratoriais mostraram leucocitose com eosinofilia e transaminases elevadas. A ultrassonografia abdominal foi

normal e não foram encontrados linfócitos atípicos. Culturas bacterianas e sorologias virais incluindo SARS-CoV-2 foram negativas, exceto IgG para citomegalovírus, parvovírus B-19, vírus Epstein-Barr, varicela e sarampo, que foram positivos. Após 8 semanas, testes adesivos foram realizados para as medicações citadas e foi positivo para hidroxicloroquina no dia 4. Assim, a paciente foi diagnosticada com reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos devido à hidroxicloroquina.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações, aponta-se: as características demográficas foram descritas superficialmente, sua condição clínica não foi descrita em detalhes, com apresentação dos resultados dos exames laboratoriais que caracterizassem os achados, bem como métodos diagnósticos e tratamentos oferecidos para melhora do evento que a paciente apresentou devido à hidroxicloroquina.

LOPINAVIR/RITONAVIR E OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRA-CORPÓREA VIA VENOSA

RELATO DE CASO \ COREIA DO SUL

Nesse estudo, os autores relatam o caso de um homem de 60 anos com histórico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão há 20 anos e dislipidemia por 10 anos. Inicialmente, ele não se queixou de sintomas respiratórios como tosse, escarro, dispneia e calafrios. Seus sinais vitais iniciais eram pertinentes para pressão arterial de 160/100 mmHg, frequência cardíaca de 90 batimentos/min, temperatura corporal de 36,8°C, taxa respiratória de 20 respirações/min, e saturação periférica de oxigênio (SPO2) de 94% em ar ambiente. No entanto, a radiografia de tórax demonstrou infiltração bilateral irregular. O paciente foi diagnosticado com COVID-19 em teste de RT-PCR. Embora um agente viral (lopinavir/ritonavir) e antibióticos foram administrados imediatamente após a admissão, sua condição continuou a piorar durante a hospitalização. Intubação e ventilação mecânica foram necessárias no 5º dia de internação. A terapia de substituição renal contínua foi iniciada no 6º dia de internação e oxigenação extracorpórea por membrana veno-venosa (VV ECMO) foi aplicada no 13º dia após admissão. No 14º dia de internação, seus sinais vitais se tornaram instáveis. Apesar do uso de inotrópicos e da VV ECMO, a pressão arterial e SPO2 diminuíram gradualmente. Portanto, foi realizado uma angiografia coronariana de urgência, que revelou doença multiarterial. Apesar da terapia médica máxima, a condição do paciente se deteriorou gradualmente e ele não se recuperou do choque cardiogênico. Os autores concluíram que a ocorrência de choque cardiogênico acompanhado por COVID-19, resulta em difícil recuperação do paciente. Portanto, a vigilância ativa e uma estratégia oportuna de tratamento é importante para salvar vidas, mesmo em pacientes nesse estado.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, seis de oito critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram superficialmente descritas. Apesar da adoção da terapia médica máxima, os autores não mencionaram se houve eventos adversos no tratamento desse paciente.

HIDROXICLOROQUINA, RITONAVIR, DARUNAVIR, ENOXAPARINA, TOCILIZUMABE E DEXAMETASONA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Os autores descrevem o caso de um homem de 45 anos, tratado com sucesso para COVID-19. Na apresentação hospitalar, reportou febre por quatro dias, para a qual havia se auto medicado com claritromicina (500 mg) e prednisona oral. No momento da internação tinha febre e faringodinia, sem nenhum outro sintoma. A amostra do *swab* nasofaríngeo foi positiva para o SARS-CoV-2 e uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) mostrou pneumonia intersticial leve. O paciente foi internado e seu tratamento foi composto por hidroxicloroquina (400 mg 2x/dia; 200 mg 2x/dia a partir do segundo dia); ritonavir (100 mg 1x/dia); darunavir (800 mg 1x/dia); azitromicina (500 mg 1x/dia) e enoxaparina (6.000 UI 2x/dia). No sétimo dia da doença, a condição respiratória do paciente piorou à medida que ele desenvolvia a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Ele recebeu tocilizumabe (uma dose subcutânea de 324mg) e dexametasona (20mg 1x/dia por 5 dias seguido de 10mg 1x/dia por mais 5 dias) e foi imediatamente tratado com ventilação mecânica não invasiva. Após o tratamento com tocilizumabe e corticosteroide, o paciente finalmente ficou sem febre e, pouco a pouco, sua condição respiratória melhorou e, nos dias seguintes, o tratamento mudou gradualmente para uma cânula nasal de alto fluxo. No dia 18, a condição clínica do paciente era boa, ainda na cânula nasal, mas capaz de caminhar sozinho e com previsão de alta hospitalar em breve. Os autores concluem que o tratamento com tocilizumabe é de vital importância para prevenção da tempestade de citocinas, prevenindo também a necessidade de ventilação invasiva, o que poderia causar maiores infecções aos pacientes, na UTI.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram contemplados. As limitações foram a falta de informações sobre as características demográficas do paciente e eventos adversos ou não previstos, que não foram mencionados ou discutidos pelos autores.

OCRELIZUMABE E RITUXIMABE (ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI CD-20)

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Trata-se do relato de caso de 7 pacientes com esclerose múltipla (EM) que foram afetados por SARS-COV-2 (com diagnóstico clínico/sorológico ou diagnóstico de PCR) e que estavam sendo tratados com anticorpos monoclonais anti-CD20, ocrelizumabe (OCZ) e rituximabe (RTZ). As idades variaram de 25 a 60 anos, a gravidade dos quadros clínicos foi bastante variável, porém o desenvolvimento dos pacientes foi bom, sem nenhum caso grave. O tratamento para COVID-19 variou entre hidroxicloroquina (200 mg 2x/d por 10 dias), lopinavir/ritonavir (200/50 mg 2 comprimidos 2x/dia), azitromicina (250 mg 1x/d por 4 dias). Vale ressaltar nem todos os pacientes foram tratados com esses medicamentos e nem todos foram testados para COVID-19 por RT-PCR ou por teste sorológico e que dois pacientes foram assintomáticos. Os autores concluem que, apesar da imunoterapia, todos os pacientes tiveram

uma resolução satisfatória da COVID-19, apesar de a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 não ter sido detectada em todos os casos. Assim, expõem que possível que a presença de imunidade humoral nem sempre seja necessária para um bom curso clínico da infecção por SARS-CoV-2.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3 de 6 critérios foram contemplados. Como limitações, observou-se que as características demográficas dos pacientes não foram descritas e efeitos adversos ou não antecipados não foram identificados e descritos.

ARTIGO DE OPINIÃO

HIDROXICLOROQUINA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores abordam o caso da HCQ para COVID-19 para destacar dilemas éticos emergentes. Foi sugerido um papel potencial da HCQ no tratamento da COVID-19. Os conselhos reguladores, as instituições de saúde e os médicos agora estão envolvidos em uma disputa sobre se a HCQ é apropriada para a COVID-19. Primeiro, a contagiosidade é um fator-chave que faz com que uma doença seja percebida como muito mais importante que outras. Segundo, a apresentação clínica determina a importância percebida de algumas doenças em detrimento de outras. Terceiro, a cobertura da mídia é outro fator que informa a desigualdade das condições da doença. O aumento do perfil público intensificado por recomendações infundadas de tratamento, impactaram negativamente a comunidade acadêmica e médica, com publicações científicas acelerando às custas do rigor acadêmico. No caso da COVID-19, medicamentos são propostos como possíveis tratamentos *off label*, o que implica tratamentos que ainda não são totalmente apoiados por evidências. No momento em que este artigo foi escrito, uma pesquisa em *clinicaltrials.gov* produziu 44 estudos sobre o uso da HCQ para prevenir ou tratar a COVID-19 em várias etapas. No caso do HCQ, uma questão diz respeito à distribuição justa do medicamento entre os usos indicados e uso *off label* para COVID-19. Portanto, a tendência de alocar recursos, incluindo a HCQ, para o COVID-19 não é apenas desproporcional, mas também pode se mostrar insustentável ou contraproducente a longo prazo. O perfil público de uma doença também afeta a criação de influência indevida no consentimento do paciente em participar de pesquisas. Neste artigo, argumenta-se que o caso da HCQ demonstra os perigos do perfil público de uma doença, tornando-se a principal influência na tomada de decisões em saúde. Este perfil, que se baseia em uma combinação de características clínicas e cobertura da mídia, não apenas amplia a desigualdade de doenças, mas também mina os conceitos éticos da medicina baseada em evidências, alocação sustentável de recursos e consentimento significativo. Os autores destacam a necessidade de deliberação ética para explicitar os valores que estão informando respostas generalizadas e imediatas à pandemia. Enfatizam a necessidade de encontrar um equilíbrio entre questões de urgência e equidade, à medida que os recursos e a atenção são concentrados na COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6 de 6 critérios foram atendidos. Os autores são especialistas em filosofia e doenças infecciosas, e fazem referências a extensa literatura para tecer suas considerações.

ANTICOAGULANTES E FIBRINOLÍTICOS

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta revisão, os autores resumem os resultados de estudos sobre coagulopatia e parâmetros hematológicos em pacientes com COVID-19, bem como fisiopatologia e tratamento da trombose. A primeira regra geral no tratamento da coagulopatia é o tratamento da causa subjacente. No entanto, com a COVID-19, os tratamentos da infecção viral permanecem experimentais. Assim, os médicos estão usando doses profiláticas, intermediárias ou terapêuticas de anticoagulação, com base nos parâmetros da coagulação e no cenário clínico. O benefício da anticoagulação com produtos de heparina em pacientes com COVID-19 foi demonstrado por estudo na China. Outro estudo (Klok *et al.*) relatou uma incidência de 31% de complicações trombóticas que ocorreram apesar da presença de anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular - HBPM) em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19. Consistentemente, outro estudo demonstrou hipercoagulabilidade significativa em pacientes com COVID-19. Esses achados são um argumento para considerar doses mais altas de anticoagulação no tratamento de COVID-19 grave, principalmente na ausência de contraindicações. No entanto, os autores afirmam que a anticoagulação por si só possa ser insuficiente para evitar complicações trombóticas. As diretrizes atualmente recomendam heparina intravenosa, HBPM ou heparina não fracionada (HNF) para anticoagulação. Ademais, outra abordagem proposta tem sido o uso de heparina nebulizada, a qual ainda não foi estudada no contexto da COVID-19. Atenção deve ser dada às possíveis interações medicamentosas entre anticoagulantes e medicamentos experimentais para COVID-19. Por exemplo, o efeito dos anticoagulantes orais diretos parece ser potencializado pelo atazanavir, lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina e diminuído pelo tocilizumabe. Ademais, o uso de tPA (fibronolítico) para tratar a SDRA na COVID-19 foi proposto, em relato de 3 casos. No entanto, dada a escassez de dados, o uso de fibrinolíticos ainda não é uma recomendação forte. Outro agente com propriedades fibrinolíticas considerado é o Nafamostat, o qual possui atividade fibrinolítica e antiviral. Os autores concluem que a hipercoagulabilidade da COVID-19 envolve um mecanismo de tromboinflamação desencadeada por infecção viral. Além disso, a identificação de biomarcadores pode orientar estratégias intervencionistas precoces e concentrar os recursos de saúde no grupo de pacientes em risco para piores resultados.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Os autores reúnem evidências sobre fisiopatologia, tratamentos, recomendações e estudos em andamento sobre a hipercoagulabilidade associada à COVID-19, mas não relatam como elegeram os artigos incluídos, nem fizeram uma análise de sua qualidade metodológica.

ANAKINRA

OPINIÃO \ *FRANÇA E MARROCOS*

Nesse estudo, três comentários de diferentes autores criticam o artigo publicado por Giulio Cavalli *et al.*, sobre o uso de anakinra no tratamento de pacientes com COVID-19. Valette X, afirmou que no estudo de Cavalli *et al.*, a definição de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) não estava classificada corretamente. Assim, os pacientes avaliados por Cavalli *et al.*, teriam um quadro de SRAG leve e não moderada e grave como os autores mencionaram. Martin-Silva *et al.*, relata que em uma série de nove pacientes, o anakinra foi associado a bons resultados em pacientes com COVID-19 moderada e grave. Esses resultados diferem dos achados de Cavalli *et al.*, que além de resultados insatisfatórios, interromperam o tratamento dos pacientes com anakinra. No terceiro comentário, Omar Maoujoud *et al.* sugere que a combinação de anakinra e 4-aminoquinolina (terapia utilizada no estudo de Cavalli *et al.*) não seria adequada, uma vez que as 4-aminoquinolinas prejudicam a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras, inibindo a acidificação lisossômica. No entanto, ao bloquear a fusão e a degradação do autofagossomo, a 4-aminoquinolina também bloqueia a autofagia, o que não é desejável na presença de uma hiperinflamação. Embora esses mecanismos precisem ser melhor esclarecidos, os autores sugerem que o uso combinado dessas terapias não deve ser adotado. Por fim, Cavalli *et al.* agradeceram os comentários.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion* , 6 de 6 critérios foram atendidos. Os três comentários foram pontuais, mas todos muito bem detalhados e referenciados. Vale ressaltar que mais estudos são necessários para confirmar a eficácia e segurança do anakinra no tratamento de pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, *et al.* **An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report**. N Engl J Med. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483
2. Houot Roch, Levy R, Cartron G, Armand P. **Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine?**. European Journal of Cancer. 2020; 136:4 – 6. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.017
3. Ren Z, Luo H, Yu Z, Song J, Liang L, Wang L, *et al.* **A Randomized, Open-label, Controlled Clinical Trial of Azvudine Tablets in the Treatment of Mild and Common COVID-19, A Pilot Study**. Adv Sci. 2020:2001435. Disponível em: https://doi.org/10.1002/advs.202001435
4. Luxenburger H, Sturm L, Biever P, *et al.* **Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? Journal of Internal Medicine (2020) Doi: https://doi**.org/10.1111/joim.13121
5. Pan W, Zhang J, Wang M, Ye J, Xu Y, Shen B, *et al.* **Clinical Features of COVID-19 in Patients With Essential Hypertension and the Impacts of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors on the Prognosis of COVID-19 Patients**. Hypertension. 2020;76. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15289
6. Son M, Seo J, Yang S. **Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection in South Korea**. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA
7. Mastroianni A, Greco S, Apuzzo G, De Santis S, Oriolo C, Zanolini A, *et al.* **Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19-related cytokine release syndrome: An observational cohort study**. EClinicalMedicine [Internet]. 2020 Jul 15; Available from: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100410
8. Jimenez AC, Navarrate N, Gratacós AR G, Florido FL, Garcia RR, Elisa GT. **First case of DRESS syndrome caused by hydroxychloroquine with a positive patch test**. Contact Dermatitis. Disponível em: https://doi.org/10.1111/cod.13657
9. Kim HN, Lee JH, Park HS, *et al.* **A Case of COVID-19 with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock**. J Korean Med Sci. 2020 Jul 13;35(27):e258. Doi: https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e258
10. Massabeti R, Cipriani MS, Valenti I. **Covid-19: A systemic disease treated with a wide-ranging approach: A case report**. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2020 Jul 3;27(S Pt 1):e26-e30. doi: 10.15586/jptcp.v27iSP1.691.
11. Meca-Lallana V, Aguirre C, Beatrizdel Río, Cardeñoso L, Alarcon T, Vivancos J. **COVID-19 in 7 multiple sclerosis patients in treatment with ANTI-CD20 therapies**. Mult Scler Relat Disord. 2020 Jun 15;44:102306. doi: 10.1016/j.msard.2020.102306.
12. Aquino YSJ, Cabrera N. **Hydroxychloroquine and COVID-19: critiquing the impact of disease public profile on policy and clinical decision-making**. J Med Ethics [Internet]. 2020 Jul 9;medethics-2020-106306. Available from: http://jme.bmj.com/content/early/2020/07/08/medethics-2020-106306.abstract
13. Abou-Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. **The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management**. Thromb Res [Internet]. 2020/06/20. 2020 Oct;194:101–15. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305763/

14. Valette X, Martin-Silva N, *et al.*, **Omar Maoujoud,** *et al.* Anakinra for patients with COVID-19. The Lancet Rheumatology (2020). Doi: 10.1016/S2665-9913 (20) 30177-6

15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: 16 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04472494/EUA	Anti-inflamatórios antirreumáticos	Abatacept	Placebo	Ainda não recrutando	15/07/2020	Bristol-Myers Squibb
2	NCT04471662/Egito	Antivirais	Nelfinavir/Favipiravir	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15/07/2020	Tanta University
3	NCT04472611/EUA	Antigotoso e antilipidêmico	Colchicina + Rosuvastatina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	15/07/2020	Yale University
4	NCT04472728/Bélgica	Imunomodulação	BIO101	Placebo	Recrutando	15/07/2020	Biophytis
5	NCT04471519/India	Vacina	BBV152A; BBV152B; BBV152C	Placebo	Recrutando	15/07/2020	Bharat Biotech International Limited; Indian Council of Medical Research
6	NCT04472585/ Paquistão	Antiparasitário	Nigella Sativa/Zinco + Ivermectina	Placebo	Recrutando	15/07/2020	Sohaib Ashraf; Sheikh Zayed Federal Postgraduate Medical Institute

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972